

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 10/05  
30 h, 2/36

10

11

# Offenlegungsschrift 1928 438

21

Aktenzeichen: P 19 28 438.9

22

Anmeldetag: 4. Juni 1969

43

Offenlegungstag: 11. Dezember 1969

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 6. Juni 1968

33

Land: Schweiz

31

Aktenzeichen: 8516-68

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von neuen Tetrazolderivaten

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: J. R. Geigy AG, Basel (Schweiz)

Vertreter: Zumstein, Dr. F.; Assmann, Dr. E.; Koenigsberger, Dr. R.;  
Holzbauer, Dipl.-Phys. R.; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt: Wacker, Dr. Oskar, Binningen;  
Morel, Dr. Charles, Arlesheim (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

ORIGINAL INSPECTED

11. 69 909 850/1764

11/120



J. R. GEIGY A.G. BASEL 21

1928438

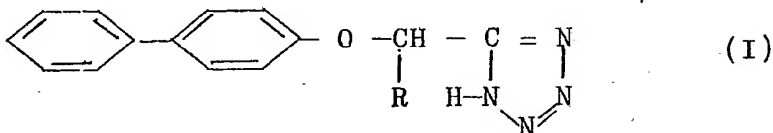
Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann  
Dr. R. Koenigsberger - Dipl. Phys. R. Holzbauer  
Dr. F. Zumstein jun.  
Patentanwälte  
8 München 2, Bräuhausstraße 4/III

4-2841\*

### Verfahren zur Herstellung von neuen Tetrazolderivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Tetrazolderivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, diese Verbindungen als neue Stoffe, solche enthaltende Präparate und deren Anwendung.

Tetrazolderivate der allgemeinen Formel I,



in welcher

R eine Alkylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeutet,

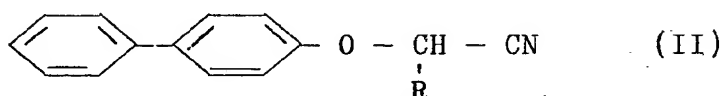
sind bisher nicht bekannt geworden. Wie nun gefunden wurde, besitzen die Tetrazolderivate der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie zeigen insbesondere hypolipämische Wirksamkeit im weiten Sinn, die sich z.B. an der Senkung des Cholesterin- und Triglyceridspiegels in Blut und Leber bei mehrmaliger oraler Verabreichung an männlichen Ratten nachweisen lässt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeichnen sich weiter durch eine lange Verweilzeit im Plasma und niedrige Toxizität aus. Sie eignen sich zur oralen und rektalen Verabreichung an Säugetieren, zur Behandlung von hyperlipämischen Zuständen, wie z.B. Hypercholesteriämie.

909850/1764

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I ist R z.B. die Methyl-, Aethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sec. Butyl-, tert. Butyl-, n-Amyl-, Isoamyl-, n-Hexyl, n-Octyl-, Isooctyl-, n-Decyl- oder die n-Dodecylgruppe.

Zur Herstellung der allgemeinen Formel I setzt man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



in welcher

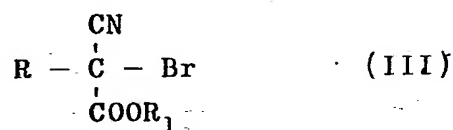
R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat,

mit mindestens der äquimolaren Menge Stickstoffwasserstoffsäure oder eines Azids, insbesondere eines anorganischen Azids, wie z.B. Natriumazid, Lithiumazid, Aluminiumazid und auch Ammoniumazid um. Als weitere Azide können organische Azide wie z.B. Trimethylammoniumazid und auch Azide des Piperidins und Morpholins verwendet werden. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur, vorzugsweise jedoch bei einer Temperatur zwischen 80 und 140°C in einem wasserfreien Lösungsmittel und gewünschtenfalls in Gegenwart einer Lewis-Säure als Katalysator erfolgen.

Beispielsweise kann die Umsetzung in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z.B. Diäthylenglykolmonomethyl- und Diäthylenglykolmonoäthyl-äther, Tetrahydrofuran, n-Butanol und insbesondere in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) durchgeführt werden. Als Katalysator

können Bortrifluoridätherat, Tetraalkylammoniumchlorid, Anilinhydrochlorid, Ammoniumchlorid und insbesondere Lithiumchlorid verwendet werden.

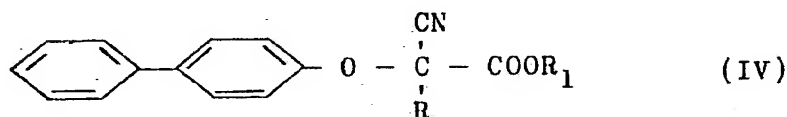
Die als Ausgangsstoffe benötigten 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäurenitrile der allgemeinen Formel II sind ihrerseits neue Verbindungen. Zu ihrer Herstellung kann man entsprechend der Definition für R von substituierten Alkylcyanessigsäureestern ausgehen. Aus diesen Verbindungen erhält man durch Umsetzung mit Brom die entsprechenden Bromalkyl-cyanessigsäurealkylester der allgemeinen Formel III,



in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat und  
R<sub>1</sub> einen niederen Alkylrest bedeutet.

Letztere werden in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid bei 40-130°, vorzugsweise jedoch 60-90° mit einem Alkalimetallsalz des p-Phenylphenols zu einem 2-(4-Biphenyloxy)-alkylcyanessigsäurealkylester der allgemeinen Formel IV,



in welcher

R und R<sub>1</sub> die unter Formel I bzw. III angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

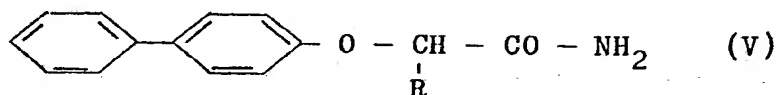
Aus diesen Estern der allgemeinen Formel IV erhält man nach Freisetzung der entsprechenden Säure und durch Abspaltung der äqui-

909850/1764

molaren Menge Kohlendioxid die als Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II verwendeten 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäurenitrile.

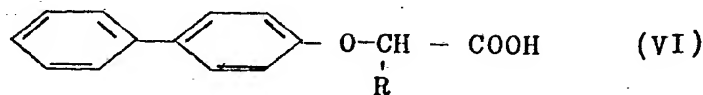
Die freien Carbonsäuren werden durch Hydrolyse der oben erwähnten Ester der allgemeinen Formel IV mit der im wesentlichen äquimolaren Menge alkoholischer oder wässrig-alkoholischer Kalilauge oder Natronlauge und nachfolgendes Ansäuern erhalten. Die nachfolgende Decarboxylierung erfolgt durch Erhitzen der substituierten Cyanessigsäuren auf Temperaturen zwischen 120-200°, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, wie z.B. Kupferpulver, bis zur Beendigung der Kohlendioxidentwicklung.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäurenitrile der allgemeinen Formel II können auch nach einem weiteren Verfahren, durch Dehydratisierung der 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäureamide der allgemeinen Formel V,



in welcher

R die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, erhalten werden. Säureamide der allgemeinen Formel V, die aus den entsprechend substituierten 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäuren der allgemeinen Formel VI,



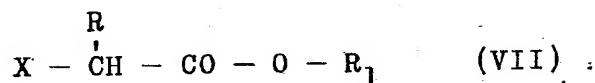
in welcher

R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat,

909850/1764

Über die entsprechenden Säurechloride hergestellt werden, lassen sich mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid, vorzugsweise jedoch unter Verwendung von Triphenylphosphindibromid in Gegenwart von Triäthylamin unter Erhitzen zu den 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäurenitrilen der allgemeinen Formel II dehydratisieren.

Substituierte Säuren der allgemeinen Formel VI werden ihrerseits hergestellt, indem man beispielsweise ein Alkalimetallsalz des p-Phenylphenols mit einem 2-Halogenalkansäureester der allgemeinen Formel VII,



in welcher

R und R<sub>1</sub> die unter Formel I bzw. Formel III angegebene Bedeutung haben, und

X ein Halogenatom bedeutet,

umsetzt, und anschliessend hydrolysiert.

2-Halogenalkansäureester der allgemeinen Formel VII lassen sich z.B. aus α,α-Dihalogenessigsäureestern durch Umsetzung mit Trialkylboranverbindungen und Kaliumbutylat in tert. Butanol herstellen.

Die neuen Tetrazolderivate der allgemeinen Formel I werden, wie weiter vorne erwähnt, peroral oder rektal verabreicht. Die täglichen Dosen bewegen sich zwischen 50 und 1000 mg für erwachsene Patienten. Geeignete Doseneinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Suppositorien oder Kapseln, enthalten als Wirkstoff vorzugsweise 10-250mg, z.B. 50 oder 100 mg einer Säure der allgemeinen Formel I oder eines Salzes einer solchen Säure mit einer pharmazeutisch annehmbaren anorganischen oder organischen Base.

909850/1764

In Doseneinheitsformen für die perorale Anwendung liegt der Gehalt an Wirkstoff vorzugsweise zwischen 10% und 90%. Zur Herstellung solcher Doseneinheitsformen kombiniert man den Wirkstoff z.B. mit festen, pulverförmigen Trägerstoffen, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit; Stärken, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, ferner Laminariapulver oder Citruspulpenpulver; Cellulosederivaten oder Gelatine, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglykolen, zu Tabletten oder zu Dragée-Kernen. Letztere überzieht man beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen, welche z.B. noch arabischen Gummi, Talk und/oder Titandioxid enthalten können, oder mit einem in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelösten Lack. Diesen Ueberzügen können Farbstoffe zugefügt werden, z.B. zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen. Als weitere orale Doseneinheitsformen eignen sich Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin. Die ersteren enthalten den Wirkstoff vorzugsweise als Granulat in Mischung mit Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, wie Natriummetabisulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) oder Ascorbinsäure. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als Doseneinheitsformen für die rektale Anwendung kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination eines Wirkstoffs mit einer Suppositorien-Grundmasse auf der Basis von natürlichen oder synthetischen Triglyceriden (z.B. Kakaobutter), Polyäthylenglykolen oder geeigneten höheren Fettalkoholen bestehen, und Gelatine-Rektalkapseln, welche eine Kombination des Wirkstoffs mit

909850/1764

Polyäthylenglykolen enthalten.

Die folgenden Vorschriften sollen die Herstellung von Tabletten und Dragées näher erläutern:

a) 1000 g Wirkstoff, z.B. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-hexyl]-tetrazol, werden mit 550 g Lactose und 292 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung von 8 g Gelatine befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man 60 g Kartoffelstärke, 60 g Talk und 10 g Magnesiumstearat und 20 g hochdispersem Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu 10'000 Tabletten von je 200 mg Gewicht und 100 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerkerben zur feinern Anpassung der Dosierung versehen sein können.

b) 100 g Wirkstoff, z.B. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-hexyl]-tetrazol werden mit 16 g Maisstärke und 6 g hochdispersem Siliciumdioxid gut vermischt. Die Mischung wird mit einer Lösung von 2 g Stearinsäure, 6 g Aethylcellulose und 6 g Stearin in ca 70 ml Isopropylalkohol befeuchtet und durch ein Sieb III (Ph. Helv. V) granuliert. Das Granulat wird ca 14 Stunden getrocknet und dann durch Sieb III-IIIa geschlagen. Hierauf wird es mit 16 g Maisstärke, 16 g Talk und 2 g Magnesiumstearat vermischt und zu 1000 Dragée-Kernen gepresst. Diese werden mit einem konzentrierten Sirup von 2 g Lacca, 7,5 g arabischem Gummi, 0,15 g Farbstoff, 2 g hochdispersem Siliciumdioxid, 25 g Talk und 53,35 g Zucker überzogen und getrocknet. Die erhaltenen Dragées wiegen je 260 mg und enthalten je 100 mg Wirkstoff.



Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen Tetrazolderivate der allgemeinen Formel I näher, sollen jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

a) 6,25 g (0,0224 Mol) 2-(4-Biphenyloxy)-isoheptansäurenitril, 1,95 g (0,03 Mol) Natriumazid, 1,60 g (0,03 Mol) Ammoniumchlorid und 0,03 g Lithiumchlorid werden in einem Rundkolben zu 20 ml Dimethylformamid hinzugegeben und 12 Stunden unter Rühren auf 125° erwärmt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Dimethylformamid im Vacuum bei 50° abgedampft. Der verbliebene ölige Rückstand wird mit 300 ml Wasser verrieben, wobei dieser erstarrt. Der erstarrte Rückstand wird abgesaugt und in Gegenwart von Aktivkohle aus 70%igem Aethanol umkristallisiert. Das gereinigte 5-[1-(4-Biphenyloxy)-4-methylpentyl]-tetrazol schmilzt bei 149-150°.

In analoger Weise werden erhalten:

- aus 5,0 g 2-(4-Biphenyloxy)-propionsäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-äthyl]-tetrazol, Smp. 176-178°;
- aus 5,31 g 2-(4-Biphenyloxy)-buttersäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-propyl]-tetrazol, Smp. 202-204°;
- aus 5,94 g 2-(4-Biphenyloxy)-hexansäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-pentyl]-tetrazol, Smp. 158-159°;
- aus 6,25 g 2-(4-Biphenyloxy)-heptansäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-hexyl]-tetrazol, Smp. 148-150°;
- aus 6,57 g 2-(4-Biphenyloxy)-octansäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-heptyl]-tetrazol, Smp. 146-149°;
- aus 7,20 g 2-(4-Biphenyloxy)-decansäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-nonyl]-tetrazol, Smp. 135-136°;
- aus 7,82 g 2-(4-Biphenyloxy)-dodecansäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-undecyl]-tetrazol, Smp. 133-134°;
- aus 8,45 g 2-(4-Biphenyloxy)-tetradecansäurenitril das 5-[1-(4-Biphenyloxy)-tridecyl]-tetrazol, Smp. 130-132°;

909850/1764

Die als Ausgangsstoffe verwendeten 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäurenitrile werden wie folgt hergestellt:

b) In einem mit Rührer, Rückflusskühler, Tropftrichter und Calciumchlorid enthaltenden Trockenrohr versehenen Rundkolben werden 57,0 g (0,5 Mol) Cyanessigsäureäthylester in 200 ml abs. Aethanol gelöst. Um ein Ansteigen der Temperatur auf über 60° zu vermeiden, werden 11,5 g (0,3 Mol) metallisches Natrium nur in kleinen Portionen zur Lösung hinzugegeben. Nach ca 2 Stunden, wenn sich das hinzugegebene metallische Natrium vollständig gelöst hat, werden 75,5 g (0,5 Mol) Isoamylbromid bei einer Temperatur von 40-50° hinzugetropft und das erhaltene Gemisch wird anschliessend 2 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt.

Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemenge aus Eis und Wasser gegossen, das sich abscheidende Öl in Aether aufgenommen und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die erhaltene Aetherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschliessend im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird im Vacuum bei einer Ölbadtemperatur von 140-150° destilliert. Der Isoamyl-cyanessigsäureäthylester siedet bei 106-120°/12 Torr.

In analoger Weise werden folgende Verbindungen erhalten:  
aus 47,5 g Methylbromid der Methyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 85-87°/15 Torr;

aus 54,5 g Aethylbromid der Aethyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 82-84°/12 Torr;

aus 68,5 g n-Butylbromid der Butyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 108-109°/10 Torr;

aus 75,5 g Amylbromid der Amyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 117-119°/12 Torr;

aus 82,5 g Hexylbromid der Hexyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 136-138°/14 Torr;

aus 96,5 g Octylbromid der Octyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 158-160°/12 Torr;

aus 110,6 g Decylbromid der Decyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 178-180°/12 Torr;

aus 124,6 g Dodecylbromid der Dodecyl-cyanessigsäureäthylester,

Kp. 185-189°/10 Torr.

c)

c<sup>1</sup>) In einem mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen Kolben werden 36,6 g (0,2 Mol) Isoamyl-cyanessigsäureäthylester, 160 ml H<sub>2</sub>O, 20,5 g (0,25 Mol) Natriumazetat und eine Spatelspitze Phthalmonopersäure hinzugegeben und zu diesem Gemisch unter gutem Rühren 32 g (0,2 Mol) Brom bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 2 1/2 Stunden auf 60° erwärmt und nach dem Abkühlen mit Aether aufgenommen. Die erhaltene Aetherlösung wird dann nacheinander mit einer verd. Natriumbisulfitlösung, verd. Natriumbicarbonatlösung und Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschliessend im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird im Vacuum destilliert.

Der erhaltene Brom-isoamyl-cyanessigsäureäthylester siedet bei 118-120°/12 Torr.

In analoger Weise werden erhalten:

aus 25,4 g Methyl-cyanessigsäureäthylester der Brom-methyl-cyan-

essigsäureäthylester, Kp. 95-97°/18 Torr;

12

- aus 28,2 g Aethyl-cyanessigsäureäthylester der Brom-äthyl-cyanessigsäureäthylester, Kp. 84-87°/10 Torr;
- aus 33,8 g Butyl-cyanessigsäureäthylester der Brom—butyl-cyanessigsäureäthylester, Kp. 119-122°/14 Torr;
- aus 36,6 g Amyl-cyanessigsäureäthylester der Brom-amyl-cyanessigsäureäthylester, Kp. 122-124°/10 Torr;
- aus 39,4 g Hexyl-cyanessigsäureäthylester der Brom-hexyl-cyanessigsäureäthylester, Kp. 144-147°/12 Torr.

c<sup>2</sup>) Zu 56,3 g (0,2 Mol) Dodecyl-cyanessigsäureäthylester wird eine Spur roter Phosphor hinzugegeben und das Gemisch auf 90° erwärmt. Bei dieser Temperatur werden vorsichtig unter Rühren 32,0 g trockenes Brom hinzugetropft und das Reaktionsgemisch bei Beibehaltung der Temperatur weiterhin 10 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemenge aus Eis und Wasser gegossen, das sich abscheidende Öl in Aether aufgenommen und mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach dem Trocknen der Aetherlösung über Natriumsulfat wird der Aether im Vacuum abdestilliert. Der erhaltene Brom-dodecyl-cyanessigsäureäthylester wird als Rohprodukt weiterverarbeitet.

In analoger Weise werden erhalten:

- aus 45,0 g Octyl-cyanessigsäureäthylester der Brom-octyl-cyanessigsäureäthylester (als Rohprodukt weiterverarbeitet);
- aus 50,6 g Decyl-cyanessigsäureäthylester der Brom-decyl-cyanessigsäureäthylester (als Rohprodukt weiterverarbeitet).

d) In einem mit Rührer, Tropftrichter und Calciumchlorid enthaltendem Trockenrohr versehenen Rundkolben werden 17,0 g (0,1 Mol)

4-Hydroxybiphenyl in 350 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser Lösung werden 4,8 g (0,1 Mol) Natriumhydrid-dispersion (50%ige Dispersion in Mineralöl) unter Rühren zugesetzt. Nach vollständiger Umsetzung zum Natriumsalz werden 26,2 g (0,1 Mol) Brom-isoamyl-cyanessigsäureäthylester bei Raumtemperatur zugetropft und das Gemisch anschliessend 1 Stunde unter Rühren auf dem Wasserbad auf eine Temperatur von 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das erhaltene Reaktionsgemisch auf ein Gemenge von Eis und Wasser gegossen, das sich abscheidende Öl ausgeäthert und mit 1n Natronlauge und Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Die erhaltene Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und anschliessend im Vacuum eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel (0,05-0,2mm - Merck), Benzol als Lösungsmittel) gereinigt. Nach dem Eindampfen des Benzols und Trocknen des verbliebenen Rückstandes kristallisiert der erhaltene 2-(4-Biphenyloxy)-isoamyl-cyanessigsäureäthylester aus, Schmelzpunkt 50-52°.

In analoger Weise werden erhalten:

- aus 20,6 g Brom-methyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenyloxy)-methyl-cyanessigsäureäthylester, Smp. 120-122°;
- aus 22,0 g Brom-äthyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenyloxy)-äthyl-cyanessigsäureäthylester, Smp. 87°;
- aus 24,8 g Brom-n-butyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenyloxy)-butyl-cyanessigsäureäthylester (als Rohprodukt weiterverarbeitet);
- aus 26,2 g Brom-amyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenyloxy)-amyl-cyanessigsäureäthylester, Smp. 56-59°;
- aus 27,6 g Brom-hexyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenyloxy)-hexyl-cyanessigsäureäthylester (als Rohprodukt weiterverarbeitet);
- aus 30,4 g Brom-octyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenyloxy)-octyl-cyanessigsäureäthylester (als Rohprodukt weiterverarbeitet);

909850/1764

14

aus 33,2 g Brom-decyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenylyloxy)-decyl-cyanessigsäureäthylester (als Rohprodukt weiterverarbeitet aus 36,0 g Brom-dodecyl-cyanessigsäureäthylester der 2-(4-Biphenylyloxy)-dodecyl-cyanessigsäureäthylester, welcher als Oel anfällt.

e) In einem mit Magnetührer versehenen Rundkolben werden 17,6 g (0,05 Mol) 2-(4-Biphenylyloxy)-isoamyl-cyanessigsäureäthylester und 55 ml 1n NaOH 2 Stunden unter Erwärmen auf 80-90° gerührt (anstelle von wässriger 1n NaOH kann auch alkoholische 1n NaOH verwendet werden). Nach dem Abkühlen wird das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch ausgeäthert, die verbliebene wässrige Phase mit Salzsäure angesäuert und das nun ausgeschiedene Oel in Aether aufgenommen und anschliessend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Aetherlösung über Natriumsulfat wird der Aether im Vacuum eingedampft und der verbliebene Rückstand aus Aether/Petroläther umkristallisiert.

Die erhaltene 2-(4-Biphenylyloxy)-isoamyl-cyanessigsäure schmilzt bei 114-116° unter Zersetzung.

In analoger Weise werden die 2-(4-Biphenylyloxy)-methyl-, 2-(4-Biphenylyloxy)-äthyl-, 2-(4-Biphenylyloxy)-butyl-, 2-(4-Biphenylyloxy)-amyl-, 2-(4-Biphenylyloxy)-hexyl-, 2-(4-Biphenylyloxy)-octyl-, 2-(4-Biphenylyloxy)-decyl und 2-(4-Biphenylyloxy)-dodecyl-cyanessigsäure erhalten, die als Rohprodukte weiterverarbeitet werden.

f) 12,9 g (0,04 Mol) 2-(4-Biphenylyloxy)-isoamyl-cyanessigsäure und eine Spur metallisches Kupferpulver werden gut vermischt und in einem Rundkolben vorsichtig mit der freien Flamme erwärmt. Bei einer Temperatur von 120° beginnt die Kohlendioxidentwicklung, wobei die Temperatur schnell auf 190° ansteigt. Zur vollständigen Decarboxylierung wird kurze Zeit (ca 1 Min.) auf 200° erhöht. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand aus Äthylalkohol in Gegenwart von Tierkohle um-

909850/1764

kristallisiert. Das erhaltene 2-(4-Biphenyloxy)-isoheptansäurenitril schmilzt bei 77-79°.

In analoger Weise werden erhalten:

aus 2-(4-Biphenyloxy)-methyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-propionsäurenitril, Smp. 75-78°;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-äthyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-buttersäurenitril, Smp. 73-76°;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-butyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-hexansäurenitril;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-amyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-heptansäurenitril, Smp. 68-70°;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-hexyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-octansäurenitril;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-octyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-decansäurenitril;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-decyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-dodecansäurenitril; Smp. 45-46°;

aus 2-(4-Biphenyloxy)-dodecyl-cyanessigsäure das 2-(4-Biphenyloxy)-tetradecansäurenitril, Smp. 51-53°.



Beispiel 2

a) 6,58 g (0,0224 Mol) 2-(4-Biphenyloxy)-5,5-dimethylhexansäurenitril, 1,95 g (0,03 Mol) Natriumazid, 1,60 g (0,03 Mol) Ammoniumchlorid und 0,03 g Lithiumchlorid werden in einem Rundkolben zu 20 ml Dimethylformamid hinzugegeben und 12 Stunden unter Rühren auf 125° erwärmt.

Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Dimethylformamid im Vacuum bei 50° abgedampft. Der verbliebene ölige Rückstand wird in Aether aufgenommen, die Aetherlösung mit 1n NaOH ausgezogen und die erhaltene wässrige Natriumhydroxidlösung 2 mal mit Aether gewaschen und anschliessend mit konz. Salzsäure angesäuert.

Das sich abscheidende freie Tetrazol (als Öl) wird in Aether aufgenommen, die Aetherlösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der verbliebene Rückstand wird in Benzol gelöst und kristallisiert bei Zugabe der gleichen Volumenmenge Petroläther. Das gereinigte 5-[1-(4-Biphenyloxy)-3,3-dimethylbutyl]-tetrazol schmilzt bei 102-105°.

Das als Ausgangsstoff benötigte 2-(4-Biphenyloxy)-5,5-dimethylhexansäurenitril wird wie folgt hergestellt:

b) 6,89 g (0,021 Mol) 2-(4-Biphenyloxy)-5,5-dimethylhexansäuremethylester und 1,5 g (0,027 Mol) Kaliumhydroxid werden in 50 ml Methanol gelöst und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Hierauf wird das Methanol abgedampft, der Rückstand in Wasser - nötigenfalls unter Entfernen von Unlöslichem durch Ausäthern - gelöst und die klare Lösung mit 2n Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene rohe 2-(4-Biphenyloxy)-5,5-dimethylhexansäure wird abgutscht und mit Wasser gewaschen. Nach zweimaligem Umkristallisieren

17

aus Methanol/Wasser schmilzt sie bei 139-141°.

c) In einem mit Rückflusskühler und Calciumchlorid enthaltenden Trockenrohr versehenen Rundkolben werden ein Gemisch von 5 g 2-(4-Biphenylyloxy)-5,5-dimethylhexansäure, 60 ml abs. Benzol, 0,6 g abs. Dimethylformamid und 3,8 g Thionylchlorid 2 Stunden bei 60-70° erwärmt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die so erhaltene klare Lösung wird im Rotationsverdampfer bei 30-35° vollständig eingedampft und der erhaltene feste Rückstand in 50 ml abs. Aether gelöst. Diese Lösung wird bei 10-15° unter gutem Rühren zu 50 ml abs. Aether, welcher mit getrocknetem, gasförmigem Ammoniak kalt gesättigt wurde, zugetropft. Anschliessend wird bei gleicher Temperatur nochmals 5 Min. lang trockener gasförmiger Ammoniak in das Reaktionsgemisch eingeleitet. Da das entstehende Amid in Aether schwer löslich ist, wird dem Reaktionsgemisch 100 ml Essigester zugefügt und die erhaltene Lösung anschliessend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen des Lösungsgemisches über Natriumsulfat wird am Rotationsverdampfer eingedampft und das erhaltene 2-(4-Biphenylyloxy)-5,5-dimethylhexansäureamid aus Essigester umkristallisiert, Smp. 168-169°.

d) Zu frisch vorbereitetem Triphenylphosphindibromid, hergestellt aus 3,3 g (0,0125 Mol) Triphenylphosphin und 2,0 g (0,0125 Mol) Brom in abs. Benzol bei einer Temperatur von 5-7° in Stickstoffatmosphäre, werden 3,5 ml (0,025 Mol) Triäthylamin und 1,5 g (0,005 Mol) 2-(4-Biphenylyloxy)-5,5-dimethylhexansäureamid hinzugegeben und 1/2 Stunde unter Rückfluss und Rühren zum Sieden erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird filtriert, das Filtrat im Vacuum eingedampft und der Rückstand zum Abtrennen der Hauptmenge des gebildeten Triphenylphosphinoxids mit abs. Aether geschüttelt und anschliessend filtriert.

909850/1764

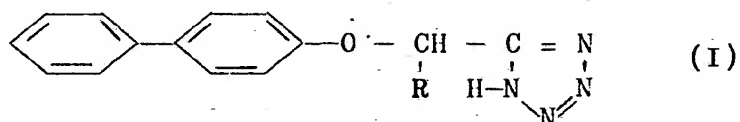
Nach dem Eindampfen des Filtrats wird der braune ölige Rückstand säulenchromatographisch (neutrales Kieselgel, Fließmittel: Benzol) gereinigt und aus Petroläther umkristallisiert. Das reine 2-(4-Biphenyloxy)-5,5-dimethylhexansäurenitril schmilzt bei 85-86°.

In anloger Weise wird erhalten:  
aus 2-(4-Biphenyloxy)-isoheptansäureamid das 2-(4-Biphenyloxy)-isoheptansäurenitril, Smp. 77-79°.

19

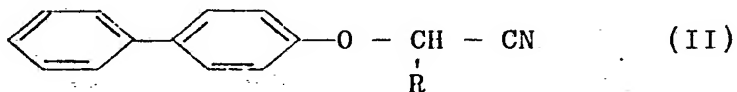
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Tetrazolderivaten der allgemeinen Formel I,



in welcher

R eine Alkylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2-(4-Biphenyloxy)-alkansäurenitril der allgemeinen Formel II,



in welcher

R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat, mit mindestens der molaren Menge Stickstoffwasserstoffsäure oder eines Azids umgesetzt

2. Tetrazolderivate der im Anspruch 1 angegebenen allgemeinen Formel I,

in welcher

R eine Alkylgruppe mit 1-12 Kohlenstoffatomen bedeutet.

3. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-hexyl]-tetrazol.
4. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-tridecyl]-tetrazol.
5. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-propyl]-tetrazol.
6. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-4-methyl-pentyl]-tetrazol.
7. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-tetrazol.
8. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-pentyl]-tetrazol.
9. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-heptyl]-tetrazol.
10. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-nonyl]-tetrazol.
11. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-undecyl]-tetrazol.
12. 5-[1-(4-Biphenylyloxy)-äthyl]-tetrazol.

HFO/gr/24.4.1969